	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	神经肌肉疾病精准诊疗与发病机制的研究
推荐单位	<p>推荐单位：山东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>山东大学齐鲁医院神经肌肉病研究室作为国内最早开展神经肌肉病理研究的单位之一，在 20 多年的时间里，收集了 6000 余例的神经肌肉病患者的病理标本及资料，积累了丰富的临床诊治经验。自从 2000 年开始，除了开展常规组织病理检查外，对多种已知分子缺陷的神经肌肉病逐渐开始了分子水平的诊断。在此基础上构建了综合性的神经肌肉病的分子病理诊断平台，规范了神经肌肉病患者的临床诊疗模式，在神经肌肉疾病诊疗过程中分子病理技术逐渐成熟和得到推广应用，使原来无法确诊的患者得到了分子病理水平的精准诊断。自项目启动以来他们还通过举办指南宣讲会、肌肉病学习班、接收进修人员、远程会诊、技术协助等手段在多所医院推广神经肌肉疾病精准诊疗的分子病理技术，为全国各级医院的神经肌肉疾病的诊疗提供咨询和帮助，产生了良好的经济和社会效益，整体提高了我国医院尤其是基层医院神经肌肉疾病的诊疗水平。</p> <p>在神经肌肉疾病的研究方面，山东大学齐鲁医院神经肌肉病研究团队立足于建立的平台和样本库，对一系列神经肌肉疾病如脂质沉积性肌病、线粒体病、肌营养不良、炎症性肌病及其他疑难罕见肌肉疾病等开展了相关的分子机制和干预靶点的研究。本项目选取的 19 篇代表性 SCI 论文和一篇中文论文，论文均来源于山东大学齐鲁医院神经肌肉病研究团队，通讯作者均为项目第一完成人焉传祝教授，论文 SCI 总他引 361 次，单篇 SCI 他引最高 134 次，体现了该研究团队在神经肌肉病领域的学术地位和影响力。焉传祝教授目前任中华医学会神经病学分会副主任委员、神经肌肉病学组组长、中华神经科杂志副总编，也体现了他在国内神经肌肉疾病领域的学术地位。综上所述，我们推荐山东大学齐鲁医院神经肌肉病团队申报中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>神经肌肉疾病为一大类累及周围神经、神经肌肉接头和骨骼肌的疾病，可由基因突变、免疫异常、代谢、中毒等因素引起。虽然病变由于累及部位及性质不同有不同的临床表现，但均可导致不同程度的运动功能障碍，甚至造成严重残疾。由于本病的诊断需依赖于临床、电生理、病理、免疫、分子生物学等多种技术，诊断困难较大，属于神经系统疾病中的疑难病。近年来，一些神经肌肉病的基因位点已经定位，致病抗体也相继得到分离。虽然目前多种神经肌肉病分子缺陷已被明确，然而由于诊断条件不具备，许多患者在临床上并未从中受益或未能从分子水平上得到精准诊断。因此，基于分子生物学、免疫学及遗传学为基础的神经肌肉病分子病理诊断技术的建立及推广应用十分必要。</p> <p>山东大学齐鲁医院神经肌肉病研究室作为国内最早开展神经肌肉病理研究的单位之一，在 20 多年的时间里，收集了 6000 余例神经肌肉病患者的病理资料，积累了丰富的临床诊治经验。自 2000 年开始，除开展常规组织病理检查外，对多种已知分子缺陷的神经肌肉病逐渐开始了分子水平的诊断。在此基础上，我们依托山东</p>

大学齐鲁医院组建了神经肌肉病研究团队，构建了综合性的神经肌肉病分子病理诊断平台，以规范神经肌肉病患者的临床诊疗模式。该平台建成后大大提高了神经肌肉疾病的诊疗水平，在神经肌肉疾病诊疗过程中病理技术逐渐成熟和得到推广应用，使原来无法确诊的患者得到了分子病理水平的精准诊断。我们研究团队和国内其他肌病中心一起，制定了我国几种主要的神经肌肉病的指南及专家共识，使临床对于该类疾病的诊疗有了诊断和治疗的依据。这些诊疗规范对常见神经肌肉疾病的诊断和治疗进行了详细的阐述和评估，在全国大部分医院的相关科室得到了广泛使用，为我国神经内科医生提供了重要的指导性文件。近年来还通过举办指南宣讲会、肌肉病理学习班、接收进修人员、远程会诊、技术协助等手段在全国多所医院推广神经肌肉疾病精准诊疗的分子病理技术，为全国各级医院神经肌肉疾病的诊疗提供咨询和帮助，产生了良好的经济效益和社会效益，整体提高了我国医院的神经肌肉病的诊疗水平。

在神经肌肉疾病的创新性研究方面，我们立足于建立的平台和样本库，对一系列神经肌肉疾病如脂质沉积性肌病、线粒体病、肌营养不良、炎症性肌病及其他疑难罕见肌肉疾病开展了分子机制和干预靶点的研究。我们研究发现了核黄素对部分脂质沉积性肌病患者有戏剧性疗效；ETFDH 基因突变是中国人脂质沉积性肌病的主要病因；ETFDH 基因突变与脂肪氧化负荷和体内 FAD 含量波动是 RR-MADD 发病的必要条件。在线粒体病的研究中，我们发现伴有线粒体功能异常的肌肉组织可以通过分泌 FGF21 因子激活细胞内的 mTOR-YY1-PGC1 α 信号通路，增强线粒体的功能和氧化呼吸效率，调控机体的能量代谢过程；血清 GDF15 可辅助诊断线粒体病。在炎症性肌病方面，我们提出特发性炎症性肌病肌肉活检诊断分型标准应得到修正以及抗线粒体抗体的阳性是炎症性肌病的重要诊断依据。本项目共选取 19 篇代表性 SCI 论文和一篇中文论文，通讯作者均为项目第一完成人焉传祝教授，论文 SCI 总他引 361 次，单篇 SCI 他引最高 134 次，项目完成人执笔和共同参与制定肌肉病诊治指南 8 部。目前本项目的成果已在全国神经内科广泛应用，显著提高了中国基层医院神经肌肉疾病的诊疗水平，提升了我国在神经肌肉病领域的国际影响力。

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
无						

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations	J Neurol Neurosurg Psychiatry	2010; 81(2): 231-236	8.263	焉传祝	53		否

2	ETFDH Mutations and Flavin Adenine Dinucleotide Homeostasis Disturbance Are Essential for Developing Riboflavin-Responsive Multiple Acyl-Coenzyme A Dehydrogenation Deficiency	Annals of neurology	2018; 84(5): 659-673.	9.037	焉传祝	8		否
3	Skeletal muscle increases FGF21 expression in mitochondrial disorders to compensate for energy metabolic insufficiency by activating the mTOR-YY1-PGC1 α pathway.	Free radical biology & medicine	2015; 84:161-170	6.17	焉传祝	38		否
4	Pearls & Oysters: Limbic encephalitis associated with positive anti-LGI1 and antithyroid antibodies	Neurology	2016; 86(2): e16-e18	8.770	焉传祝、刘艺鸣	3		否
5	Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an in vitro ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer	Microvascular research	2014; 92:10-18.	2.730	焉传祝	134		否
6	Idiopathic	Neuromusc	2019;	3.11	焉传祝	5		否

	inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibodies: Clinical features and treatment outcomes in a Chinese cohort	ular disorders : NMD	29(1): 5-13.	5				
7	Revisiting Pathological Classification Criteria for Adult Idiopathic Inflammatory Myopathies: In-Depth Analysis of Muscle Biopsies and Correlation Between Pathological Diagnosis and Clinical Manifestations	Journal of neuropathology and experimental neurology	2018; 77(5): 395-404.	2.923	焉传祝	2		否
8	Growth Differentiation Factor 15 Is a Novel Diagnostic Biomarker of Mitochondrial Diseases.	Molecular neurobiology	2017; 54(10):8110-8116.	4.500	焉传祝	16		否
9	A novel Kir2.6 mutation associated with hypokalemic periodic paralysis.	Clin Neurophysiol.	2016; 127(6):2503-2508.	3.214	焉传祝、林鹏飞	4		否
10	Cylindrical Spirals in Skeletal Muscles Originate From the Longitudinal Sarcoplasmic Reticulum.	Journal of neuropathology and experimental neurology	2016; 75(2): 148-155.	2.923	焉传祝	2		否
11	Role of Toll-like	Journal of	2015;	3.12	焉传祝	6		否

	receptors and retinoic acid inducible gene I in endogenous production of type I interferon in dermatomyositis.	neuroimmunology	285:161-168.	5				
12	Oculopharyngeal muscular dystrophy: phenotypic and genotypic studies in a Chinese population.	Neuromolecular medicine	2014; 16(4): 782-786.	2.629	焉传祝、袁云	7		否
13	Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Journal of inherited metabolic disease	2014; 37(3): 399-404.	4.036	焉传祝、卢家红	32		否
14	Twinkle mutations in two Chinese families with autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia.	Neurol Sci.	2014; 35(3): 443-448.	2.415	焉传祝	2		否
15	MERRF/MELAS overlap syndrome due to the m.3291T > C mutation.	Metabolic brain disease	2014; 29(1): 139-144.	2.726	焉传祝	11		否
16	Novel mitochondrial C15620A variant may modulate the phenotype of mitochondrial G11778A mutation in a Chinese family with Leigh syndrome.	Neuromolecular medicine	2014; 16(1): 119-126.	2.629	焉传祝	1		否

17	Increased muscle coenzyme Q10 in riboflavin responsive MADD with ETFDH gene mutations due to secondary mitochondrial proliferation.	Molecular genetics and metabolism	2013; 109(2):154-160.	4.170	焉传祝	15		否
18	Novel PNPLA2 gene mutations in Chinese Han patients causing neutral lipid storage disease with myopathy.	Journal of human genetics	2012; 57(10):679-681.	2.831	焉传祝	17		否
19	Muscle injury induced by different types of contractions in dystrophic mdx mice.	J Muscle Res Cell Motil.	2012; 32(6):411-419.	1.737	焉传祝	5		否
20	核黄素反应性脂质沉积性肌病的临床和病理特征	临床神经病学杂志	2005(5):357-359.	0	焉传祝	0		否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：焉传祝 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：山东大学齐鲁医院副院长 工作单位：山东大学齐鲁医院</p> <p>对本项目的贡献：焉传祝教授为团队负责人，全面负责山东大学齐鲁医院神经肌肉病研究团队各项工作，包括学术方向把握、科研项目争取及组织实施、人才梯队建设、标本库建设、项目推广应用、指导科研成果撰写和发表等。焉传祝教授是本项目创新点 1-6 的主要参与者，体现本项目创新性的全部 20 篇代表性论文的通讯作者均为焉传祝教授（证明材料：附件 4.1-4.20），执笔或参与制定了神经肌肉病诊疗的指南或专家共识 8 部（证明材料：10.1-10.8）。</p> <p>姓名：林鹏飞 排名：2 职称：副主任医师 行政职务：无</p>
---------	--

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：林鹏飞教授作为山东大学齐鲁医院神经肌肉病团队研究骨干主要从事遗传基因鉴定、功能分析及基因工程小鼠模型构建等工作，参与了本项目的创新点 1 中 MADD 小鼠模型的构建和中性脂肪沉积症的研究工作（证明材料：附件 4.2、附件 4.18）和创新点 5 周期性麻痹的研究工作（证明材料：附件 9）。

姓名：赵玉英

排名：3

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：赵玉英教授在本团队主要的专业方向为神经系统罕见病及遗传代谢病的研究，主要参与创新点 5 的研究工作（证明材料：附件 4.4），同时还在团队内负责肌肉病分子病理诊断技术全国的推广和全国宣讲工作。

姓名：李伟

排名：4

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：李伟教授在团队专业方向主要是周围神经病理及自身免疫性周围神经病，主要参与创新点 1 中性脂肪沉积症的研究工作（附件 4.18）和常见神经肌肉病指南与专家共识的制定。

姓名：王勤周

排名：5

职称：副主任医师

行政职务：神经内科副主任

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：王勤周教授在团队内主要负责自身免疫性周围神经病的研究工作，参与了创新点 1 的研究工作（证明材料：附件 4.20）。

姓名：戴廷军

排名：6

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：戴廷军在团队内主要从事自身免疫性肌肉疾病（包括肌炎、格林巴利等）以及肌肉病理的工作，主要参与创新点 3 的研究工作（附件 4.11）。

姓名：刘付臣

排名：7

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：刘付臣研究员在团队内主要从事利用诱导性多能干细胞及类器官研究神经遗传病的发病机制及干预靶点的研究，参与了创新点 5 的研究工作（证明材料附件 4.10）。

姓名：温冰

排名：8

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：温冰教授在团队内主要从事脂质沉积性肌病的研究工作，参与了创新点 1 的成果（证明材料：附件 4.1）。

姓名：李多凌

排名：9

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：在团队内主要从事脂质沉积性肌病的研究工作，主要参与了创新点 1 的研究工作，在体内证明了高负荷脂肪氧化导致 FAD 池耗竭，最终影响 ETF-QO 蛋白结构稳定并使其容易降解的假说，后者在 RR-MADD 患者的成纤维细胞中得到了进一步验证（证明材料：附件 4.2）。

姓名：纪坤乾

排名：10

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：纪坤乾副研究员，主要研究领域是线粒体病的诊断和治疗，主要参与了创新点 2 线粒体病的研究（证明材料：附件 4.3）。

姓名：徐静文

排名：11

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：徐静文医生在山东大学齐鲁医院神经内科神经肌肉病研究团队主要从事脂质沉积性肌病的发病机制的研究，曾在 Annals of Neurology 等临床神经病学顶级期刊发表研究型论文（证明材料：附件 4.2）。

姓名：单晶莉

排名：12

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：山东大学齐鲁医院

对本项目的贡献：在山东大学齐鲁医院神经内科神经肌肉病团队主要从事免疫相关

	<p>的神经肌肉病研究，研究工作主要在创新点 4（证明材料：附件 4.12）。</p> <p>姓名：郑锦帆 排名：13 职称：医师 行政职务：无 工作单位：山东大学齐鲁医院 对本项目的贡献：医学博士，主要从事离子通道病的研究，主要学术贡献在创新点 5（证明材料：附件 4.9）。</p> <p>姓名：侯颖 排名：14 职称：医师 行政职务：无 工作单位：山东大学齐鲁医院 对本项目的贡献：侯颖医生目前主要从事炎症性肌病的研究，主要学术贡献体现在创新点 4（证明材料 4.6,4.7）。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：山东大学齐鲁医院 排名：1 对本项目的贡献：山东大学齐鲁医院是国家卫生健康委委属医院，首批委省共建国家区域医疗中心（综合类）牵头和主体建设单位。医院经过长期的发展进步，已经打造形成了门类齐全的学科体系、实力雄厚的人才队伍和国内先进的医疗、教学、科研平台，成为国家重要的区域性医学中心之一。</p> <p>山东大学齐鲁医院为本项目的主要完成单位，本项目所有完成人工作单位均为山东大学齐鲁医院神经内科，项目的主要内容均在山东大学齐鲁医院神经肌肉病研究室完成。山东大学齐鲁医院神经内科是医院重点发展和扶持的科室之一，作为医院的重点学科，齐鲁医院为神经内科配备了不同方向的研究实验室，建筑面积超过 500 平方米，同时为。上述实验室空间及所拥有的良好设施、仪器及过硬的技术实力，确保了本项目的成功实施。为保障本项目的顺利实施，医院还积极给予经费支持约 1000 万元，主要用于人才培养、神经肌肉病“一站式”诊疗、基因检测、免疫检测、肌肉病理室、辅助特检科室、肌电图等诊疗中心建设先进设备引进，病房等医疗条件扩大及改善以及临床应用项目研究等方面。</p> <p>同时，山东大学齐鲁医院作为本项目主要完成单位，在项目具体实施过程中还提供整体科研思路，制定科学路线，设计研究方案，统筹联络安排，组织项目开展，保障成果质量，推动临床转化应用，构建神经肌肉病的综合诊疗模式，并将研究成果向全国推广。</p>